

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklampsia Berat

Preeklampsia adalah hipertensi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan disertai dengan proteinuria.¹ Menurut Cunningham (2005) kriteria minimum untuk mendiagnosis preeklampsia adalah adanya hipertensi disertai proteinuria minimal.¹¹ Hipertensi terjadi ketika tekanan darah sistolik dan diastolik $\geq 140/90$ mmHg dengan pengukuran tekanan darah sekurang-kurangnya dilakukan 2 kali selang 4 jam. Kemudian, dinyatakan terjadi proteinuria apabila terdapat 300 mg protein dalam urin selama 24 jam atau sama dengan $\geq 1+$ *dipstick*.¹

Preeklampsia dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai proteinuria lebih 5 g/24 jam disebut sebagai preeklampsia berat.¹ Beberapa tanda dan gejala dari preeklampsia berat antara lain nyeri epigastrium, sakit kepala dan gangguan penglihatan akibat edema serebral.¹²

2.1.1 Faktor Risiko Preeklampsia

Beberapa faktor risiko untuk terjadinya preeklampsia antara lain :

1. Primigravida

Primigravida diartikan sebagai wanita yang hamil untuk pertama kalinya.¹³ Preeklampsia tidak jarang dikatakan sebagai penyakit

primagravida karena memang lebih banyak terjadi pada primigravida daripada multigravida (Wiknjosastro,2002).¹⁴

2. Primipaternitas

Primipaternitas adalah kehamilan anak pertama dengan suami yang kedua.¹³ Berdasarkan teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin dinyatakan bahwa ibu multipara yang menikah lagi mempunyai risiko lebih besar untuk terjadinya preeklampsia jika dibandingkan dengan suami yang sebelumnya.¹

3. Umur yang ekstrim

Kejadian preeklampsia berdasarkan usia banyak ditemukan pada kelompok usia ibu yang ekstrim yaitu kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun (Bobak, 2004). Menurut Potter (2005), tekanan darah meningkat seiring dengan pertambahan usia sehingga pada usia 35 tahun atau lebih terjadi peningkatan risiko preeklampsia.¹⁴

4. Hiperplasentosis

Hiperplasentosis ini misalnya terjadi pada mola hidatidosa, kehamilan multipel, diabetes mellitus, hidrops fetalis, dan bayi besar.¹

5. Riwayat pernah mengalami preeklampsia

Wanita dengan riwayat preeklampsia pada kehamilan pertamanya memiliki risiko 5 sampai 8 kali untuk mengalami preeklampsia lagi pada kehamilan keduanya. Sebaliknya, wanita dengan preeklampsia pada kehamilan keduanya, maka bila ditelusuri ke belakang ia memiliki 7 kali risiko lebih besar untuk memiliki riwayat preeklampsia pada kehamilan

pertamanya bila dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami preeklampsia di kehamilannya yang kedua.¹⁵

6. Riwayat keluarga yang pernah mengalami preeklampsia

Riwayat keluarga yang pernah mengalami preeklampsia akan meningkatkan risiko sebesar 3 kali lipat bagi ibu hamil. Wanita dengan preeklampsia berat cenderung memiliki ibu dengan riwayat preeklampsia pada kehamilannya terdahulu.¹⁵

7. Penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada sebelum hamil

Pada penelitian yang dilakukan oleh Davies dkk dengan menggunakan desain penelitian *case control study* dikemukakan bahwa pada populasi yang diselidikinya wanita dengan hipertensi kronik memiliki jumlah yang lebih banyak untuk mengalami preeklampsia dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat penyakit ini.¹⁵

8. Obesitas

Obesitas merupakan suatu penyakit multifaktorial yang terjadi akibat akumulasi jaringan lemak berlebihan sehingga dapat mengganggu kesehatan. Indikator yang paling sering digunakan untuk menentukan berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa adalah indeks massa tubuh (IMT). Seseorang dikatakan obesitas bila memiliki $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$.¹⁶

Sebuah penelitian di Kanada menyatakan risiko terjadinya preeklampsia meningkat dua kali setiap peningkatan indeks massa tubuh ibu $5\text{-}7 \text{ kg/m}^2$, terkait dengan obesitas dalam kehamilan, dengan

mengeksklusikan sampel ibu dengan hipertensi kronis, diabetes mellitus, dan kehamilan multipel. Sedangkan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr Kariadi didapatkan ibu hamil dengan obesitas memiliki risiko 3,9 kali lebih besar untuk menderita preeklampsia.¹⁷

2.1.2 Patofisiologi Preeklampsia

Teori kelainan vaskularisasi plasenta menjelaskan bahwa pada preeklampsia tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiral dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot arteri spiral menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiral tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiral relatif mengalami vasokonstriksi dan terjadi kegagalan *remodeling arteri spiral* sehingga aliran darah utero plasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta.¹

Plasenta yang mengalami iskemia akibat tidak terjadinya invasi trofoblas secara benar akan menghasilkan radikal bebas. Salah satu radikal bebas penting yang dihasilkan plasenta iskemia adalah radikal hidroksil. Radikal hidroksil akan mengubah asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Kemudian, peroksida lemak akan merusak membran sel endotel pembuluh darah. Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Keadaan ini disebut sebagai disfungsi endotel.¹

Pada waktu terjadi kerusakan sel endotel yang mengakibatkan disfungsi sel endotel, maka akan terjadi gangguan metabolisme prostaglandin karena salah satu fungsi sel endotel adalah memproduksi prostaglandin. Dalam kondisi ini terjadi penurunan produksi prostasiklin (PGE2) yang merupakan suatu vasodilator kuat. Kemudian, terjadi agregasi sel-sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi trombosit memproduksi tromboksan yang merupakan suatu vasokonstriktor kuat. Peningkatan produksi bahan-bahan vasopresor (endotelin) dan penurunan kadar NO (vasodilatator), serta peningkatan faktor koagulasi juga terjadi.¹

2.2 Antihipertensi

Antihipertensi dapat diberikan kepada ibu hamil yang mengalami preeklampsia.⁹ Pemberian antihipertensi pada kasus preeklampsia ringan bermanfaat mencegah perkembangannya menjadi preeklampsia berat. Penanganan kasus sejak awal akan dapat mengurangi frekuensi terjadinya krisis hipertensi dan juga komplikasi pada neonatus. Hipertensi akut berat yang berhubungan dengan komplikasi organ vital seperti infark miokard, stroke, dan gangguan ginjal akut menyebabkan antihipertensi perlu diberikan dalam mencegah kelainan serebrovaskular demi keselamatan ibu.¹⁸

Penanganan hipertensi harus terus dilakukan hingga bayi dapat hidup di luar kandungan. Di negara berkembang preeklampsia merupakan penyebab penting kelahiran bayi prematur.¹⁹ Bayi sengaja dilahirkan lebih awal demi

kesehatan ibu. Hal ini menyebabkan angka morbiditas bayi meningkat. Oleh karena itu, bila pengelolaan hipertensi dilakukan dengan baik maka kelahiran bayi prematur dapat dihindari.⁷

Penggunaan antihipertensi pada preeklampsia dimaksudkan untuk menurunkan tekanan darah dengan segera demi memastikan keselamatan ibu tanpa mengesampingkan perfusi plasenta untuk fetus.⁹ Terdapat banyak pendapat tentang penentuan batas tekanan darah (*cut off*) untuk pemberian antihipertensi. Belfort mengusulkan *cut off* yang dipakai adalah $\geq 160/110$ mmHg dan MAP (*mean arterial pressure*) ≥ 126 mmHg.¹

Studi lain menyebutkan pemberian antihipertensi sudah dilakukan ketika tekanan darah sistolik mencapai 140-170 mmHg dan tekanan darah diastolik 90-110 mmHg dengan target penurunan darah mencapai MAP 125 mmHg. Penurunan tekanan darah dilakukan secara bertahap dimana tidak lebih dari 25% penurunan dalam waktu 1 jam. Hal ini untuk mencegah terjadinya penurunan aliran darah uteroplasenter.¹²

Jenis antihipertensi yang diberikan kepada pasien dapat sangat bervariasi.¹ Di RSUP Dr. Kariadi digunakan kombinasi nifedipin dan metildopa dalam pengelolaan preeklampsia berat. Bagaimanapun antihipertensi yang ideal adalah yang dapat bekerja dengan cepat, bersifat poten, dan aman bagi ibu maupun janin.⁹ Beberapa antihipertensi yang dapat diberikan pada kasus preeklampsia secara oral sebagai berikut.¹⁰
















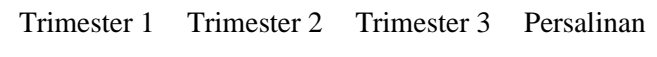

Tabel 3. Antihipertensi Pada Preeklampsia

Antihipertensi	Dosis	Frekuensi (tiap hari)	Efek Samping Maternal
Centrally acting Metildopa	250-500 mg	3-4	somnolence, vertigo, sakit kepala, <i>nightmares</i> , depresi, hipotensi, <i>Parkinson-like symptoms</i>
Adrenergic receptor blockers			Bradikardia, <i>atrio-ventricular conduction impairment</i> , fainting, bronkospasme, Raynaud syndrome, perfusi pembuluh darah perifer memburuk ketika terjadi bersamaan dengan atherosklerosis
β -blockers			
Atenolol	25-50 mg	2	
Metoprolol	25-50 mg	2-3	
α , β -blockers			
Labetalol	100-200 mg	2-3	
Calcium channel blockers			Edema perifer, <i>flushing</i> , sakit kepala, vertigo, parestesia, kelemahan otot, hipertrofi ginggiva, takikardia, hipotensi
Nifedipin	5-10 mg	3	
Felodipin	2,5 mg	2	
Hidralazin	25-50 mg	3	Edema perifer, takikardia, <i>lupoid-like syndrome</i>





Beberapa hal harus dipertimbangkan dalam pemberian antihipertensi.

Obat yang terbukti memberikan efek samping bagi fetus tidak boleh digunakan karena semua antihipertensi diketahui mampu menembus plasenta hingga masuk ke sistem kardiovaskular fetus. Wanita dengan riwayat hipertensi, ketika ia hamil maka ia harus mengubah jenis antihipertensi yang dikonsumsi menjadi antihipertensi yang juga aman bagi janinnya. Pengalaman dokter juga menjadi pertimbangan dalam pemberian antihipertensi selain usia kehamilan yang perlu dipertimbangkan.¹ Berikut antihipertensi disesuaikan dengan usia kehamilan.¹⁰

Tabel 4.Antihipertensi Berdasarkan Pertimbangan Usia Kehamilan

<i>AT. Rec. blockers</i>				
<i>ACE-I</i>				
<i>Diuretics</i>				
<i>Beta blockers</i>				
<i>Ca channel blockers</i>				
<i>Labetolol</i>				
<i>Hidralazine</i>				
<i>Metildopa</i>				
	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3	Persalinan

Keterangan :

	<i>Relatively contraindicated, increased risk</i>
	<i>Recommended with some exceptions</i>
	<i>Recommended</i>
	<i>Definitely contraindicated</i>

2.2.1 Nifedipin

Nifedipin tergolong ke dalam antagonis kalsium (*calcium channel blocker*). Obat ini bekerja dengan menghambat influks kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard. Di pembuluh darah, antagonis kalsium terutama menimbulkan relaksasi arteriol, sedangkan vena kurang dipengaruhi. Nifedipin bersifat vaskuloselektif sehingga efek langsung pada nodus SA dan AV minimal, menurunkan resistensi perifer tanpa penurunan fungsi jantung yang berarti, dan relatif aman dalam kombinasi bersama β -blocker.²⁰

Bioavailabilitas oral rata-rata 40-60% (bioavailabilitas oral baik). Penggunaan nifedipin secara sublingual sebaiknya dihindari untuk meminimalkan terjadinya hipotensi maternal dan *fetal distress* akibat hipoperfusi plasenta.¹² Kadar puncak tercapai dalam waktu 30 menit hingga 1 jam dan memiliki waktu paruh 2-3 jam. Nifedipin bekerja secara cepat dalam waktu 10-20 menit setelah pemberian oral dengan efek samping yang minimal.¹⁰ Antagonis kalsium hanya sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk utuh lewat ginjal sehingga tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal.²⁰

Efek samping utama nifedipin terjadi akibat vasodilatasi yang berlebihan. Gejala yang tampak berupa pusing atau sakit kepala akibat dilatasi arteri meningeal, hipotensi, refleks takikardia, muka merah, mual, muntah, edema perifer, batuk, dan edema paru.²⁰

2.2.2 Metildopa

Metildopa merupakan prodrug yang dalam susunan saraf pusat menggantikan kedudukan DOPA dalam sintesis katekolamin dengan hasil akhir α -metilnorepinefrin. Efek antihipertensinya disebabkan oleh stimulasi reseptor α -2 di sentral sehingga mengurangi sinyal simpatik ke perifer. Metildopa menurunkan resistensi vaskular tanpa banyak mempengaruhi frekuensi dan curah jantung. Efek maksimal tercapai 6-8 jam setelah pemberian oral atau intravena dan efektivitas berlangsung sampai 24 jam.²⁰

Bioavailabilitas oral rata-rata 20-50%. Pemberian bersama preparat besi mengurangi absorpsi metildopa sampai 70%, tapi sekaligus mengurangi eliminasi dan menyebabkan akumulasi metabolit sulfat. Hal ini perlu diperhatikan pada kehamilan dimana kedua obat ini sering diberikan bersamaan. Sekitar 50-70% diekskresi melalui urin dalam konjugasi dengan sulfat dan 25% dalam bentuk utuh.²⁰ Metildopa tidak mempengaruhi aliran darah ginjal sehingga dapat digunakan pada kasus gangguan ginjal.¹⁰

Metidopa dikenal sebagai antihipertensi yang aman digunakan di tiap trimester kehamilan.¹⁰ Penggunaan jangka panjangnya tidak berhubungan dengan masalah pada janin. Namun, ibu hamil perlu mewaspadai efek sedasi dari metildopa dan terkadang terjadi peningkatan liver transaminase (tes Coomb positif). Obat ini perlu dihindari pada wanita dengan riwayat depresi karena dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya depresi postnatal.¹²

2.3 Luaran Maternal

Luaran maternal adalah karakteristik, kesakitan, dan kematian maternal yang timbul selama kehamilan, persalinan, dan masa nifas.²¹ Luaran maternal yang diteliti meliputi penurunan tekanan darah, solusio plasenta, eklampsia, *HELLP syndrome*, infark miokard, stroke, gangguan ginjal akut, dan kematian maternal.

1. Penurunan tekanan darah

Pada ibu hamil dengan preeklampsia penting untuk menjaga kestabilan tekanan darah terutama demi kepentingan kesehatan maternal yakni mencegah terjadinya komplikasi yang dapat membahayakan nyawa ibu hamil.⁹ Pengukuran tekanan darah harus dilakukan dengan benar sehingga nilai peningkatan maupun penurunannya tampak jelas. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan *size cuff* yang tepat, bunyi korotkoff V dijadikan sebagai patokan nilai tekanan darah diastolik, menggunakan sfignomanometer merkuri, dan dilakukan minimal 10 menit setelah istirahat pada posisi duduk atau *left lateral position* dengan *cuff* setinggi jantung.²²

2. Solusio plasenta (*abruption placenta*)

Solusio plasenta merupakan salah satu penyebab terjadinya perdarahan antepartum yakni perdarahan yang terjadi pada umur kehamilan yang telah melewati trimester III atau menjelang persalinan.¹ Preeklampsia meningkatkan risiko terjadinya solusio plasenta dimana plasenta terlepas dari uterus sebelum persalinan. Perdarahan berat yang diakibatkannya dapat membahayakan nyawa ibu hamil dan janin.²³

3. Eklampsia

Eklampsia adalah preeklampsia yang disertai dengan kejang dan atau koma.¹ Kondisi ini dapat terjadi ketika preeklampsia tidak dapat dikontrol.²³ Di United Kingdom, eklampsia diketahui merupakan 1-2% komplikasi dari preeklampsia pada ibu hamil.¹²

4. *HELLP syndrome (hemolysis elevated liver enzyme low platelet count syndrome)*

Sindroma HELLP ialah preeklampsia-eklampsia yang disertai timbulnya hemolisis, peningkatan enzim hepar, disfungsi hepar, dan trombositopeni.¹ Gejala dari sindroma ini antara lain mual dan muntah, sakit kepala, dan rasa sakit pada daerah abdomen kanan atas.²³

5. Infark miokard

Kebanyakan gagal jantung akut pada kehamilan merupakan akibat dari iskemik jantung (infark miokard) dan penyakit katub jantung. Kejadian ini akan meningkat bila ibu hamil memiliki riwayat *systemic lupus erythematosus*.²⁴

6. Stroke

Sekitar 50.000 wanita di seluruh dunia diketahui meninggal setiap tahun akibat preeklampsia dan morbiditas seperti solusio plasenta, perdarahan intra-abdomen, gagal jantung, dan *multi-organ failure* dimana sejumlah 15 kasus terkonfirmasi preeklampsia yang berakibat pada perdarahan otak.¹² Pada kasus preeklampsia dimana tekanan darah sistolik mencapai 160 mmHg maka stroke dapat terjadi. Komplikasi ini merupakan penyebab utama kematian maternal.²²

7. Gangguan ginjal akut

Plasenta pada ibu hamil dengan preeklampsia diketahui mengeluarkan berbagai faktor anti-angiogenik ke dalam sirkulasi maternal yang diyakini menyebabkan disfungsi sel endotel secara sistemik dan

mikroangiopati. Di ginjal, kerusakan sel endotel ini mengakibatkan endoteliosis kapiler glomerulus dan proteinuria. Endoteliosis glomerulus ditandai dengan deposisi fibrin dan fibrinogen pada sel endotel disertai pembengkakan endotel sehingga pada akhirnya mengakibatkan obliterasi dari fenestra endotel dan hilangnya ruang kapiler. Kerusakan ini dulu diyakini bersifat sementara, namun bukti terbaru menunjukkan bahwa preeklampsia dapat meninggalkan kerusakan glomerulus secara permanen. Hal ini sesuai dengan penelitian Cunningham yang mengevaluasi 37 wanita hamil dengan gangguan ginjal berat dimana ditemukan 64% dari wanita tersebut mengalami preeklampsia.²⁵

8. Kematian maternal

Kematian maternal adalah kematian setiap ibu dalam kehamilan, persalinan, masa nifas sampai batas waktu 42 hari setelah persalinan, tidak tergantung pada umur dan tempat kehamilan serta tindakan yang dilakukan untuk mengakhiri kehamilan tersebut dan bukan disebabkan karena kecelakaan. Kematian maternal pada kasus preeklampsia dapat disebabkan karena beberapa hal antara lain perdarahan otak akibat kelainan perfusi otak, infeksi, perdarahan, dan sindroma HELLP.²¹